

明 細 書

角結膜障害治療剤

技術分野

- 5 本発明は、5 - [4 - [[3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、N - [(4 - メトキシフェノキシ) カルボニル] - N - [[4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] フェニル] メチル] グリシンまたはそれらの塩を有効成分として含むドライアイ、角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎、点状表層角
- 10 膜症、角膜上皮欠損、結膜上皮欠損、乾性角結膜炎、上輪部角結膜炎、糸状角膜炎などの角結膜障害の治療剤に関する。

背景技術

- 角膜は、直径約 1 c m、厚さ約 1 m m の透明な無血管の組織であり、また、結
- 15 膜は、角膜縁より後方の眼球表面と眼瞼の裏面を覆っている粘膜であるが、角膜や結膜は、視機能に重要な影響を及ぼすことが知られている。角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎、ドライアイ等の種々の疾患により引き起こされる角結膜障害は、何らかの理由で修復が遅延したり、あるいは修復が行われずに遷延化すれば、角膜と結膜は連なった組織であるため、上皮の正常な構築に悪影響を与え、さらには、
- 20 角膜実質や内皮の構造や機能まで害されることがある。近年、細胞生物学の発展に伴い、細胞の分裂・移動・接着・伸展・分化等に関与する因子が解明されており、角膜障害の修復には、これらの因子が重要な役割を担っていることが報告されている（臨眼，46，738-743（1992）、眼科手術，5，719-727（1992））。

- 25 ところで、特表 2 0 0 2 - 5 1 5 8 7 4 号公報は、ヘテロ環化合物に関する発明を記載し、5 - [4 - [[3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンやそ

のナトリウム塩などのアゾリジンジオン誘導体は、II型糖尿病、異常脂質血症などのインスリン抵抗性に起因する疾病や高血圧、冠心臓疾患などの心血管系障害の治療薬として有効であることが開示されている。特表2003-509503号公報は、抗糖尿病剤および抗肥満剤として有用な置換酸誘導体に関する発明を記載し、N-[(4-メトキシフェノキシ)カルボニル]-N-[[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]メチル]グリシンなどの化合物が、糖尿病（特にII型糖尿病）、高血糖症、高インスリン血症、高脂質血症、肥満症などの治療薬として有効であることが開示されている。特開2002-255854号公報には、利尿剤とインスリン抵抗性改善剤を組み合わせた医薬組成物に関する発明であって、利尿剤を併用することによってインスリン抵抗性改善剤の副作用として一般的に知られている心臓重量の増加、心肥大、浮腫、体液貯留などの発現を抑制することを特徴とする発明が記載され、インスリン抵抗性改善剤の1つとしてN-[(4-メトキシフェノキシ)カルボニル]-N-[[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]メチル]グリシンが開示されている。

しかしながら、これらの化合物について、角結膜障害などの眼疾患に対する薬理作用を検討する報告はない。

発明の開示

5-[4-[[3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-キナゾリル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオンおよびN-[(4-メトキシフェノキシ)カルボニル]-N-[[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]メチル]グリシンに関して、新たな医薬用途を探索することは興味深い課題である。

本発明者等は、上記化合物の新たな医薬用途を探索すべく鋭意研究を行ったところ、角膜障害モデルを用いた角膜障害治癒効力試験において、これらの化合物はいずれも角膜障害に対して優れた改善効果を発揮することを見出し、本発明に

至った。

- すなわち、本発明は、5-〔4-〔〔3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル〕メトキシ〕フェニルメチル〕チアゾリジン-2, 4-ジオン、N-〔〔4-メトキシフェノキシ〕カルボニル〕-N-〔〔4-〔2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ〕フェニル〕メチル〕グリシンまたはそれらの塩（以下、これらを「本化合物」とする）を有効成分として含むドライアイ、角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎、点状表層角膜症、角膜上皮欠損、結膜上皮欠損、乾性角結膜炎、上輪部角結膜炎、糸状角膜炎などの角結膜障害の治療剤である。
- 5-〔4-〔〔3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル〕メトキシ〕フェニルメチル〕チアゾリジン-2, 4-ジオンおよびN-〔〔4-メトキシフェノキシ〕カルボニル〕-N-〔〔4-〔2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ〕フェニル〕メチル〕グリシンの塩としては、医薬として許容される塩であれば特に制限はなく、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩をはじめ、塩酸、硝酸、硫酸等の無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸等の有機酸との塩などが挙げられ、第四級アンモニウム塩も本発明における塩に包含される。好ましい塩は、ナトリウム塩およびカリウム塩である。なお、本化合物は、水和物および溶媒和物の形態をとっていてもよい。本化合物の幾何異性体、光学異性体、互変異性体、多形体なども本発明の範囲に含まれる。

本発明において、角結膜障害とは、種々の要因により角膜や結膜が損傷を受けた状態にあるものをいい、例えばドライアイ、角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎、点状表層角膜症、角膜上皮欠損、結膜上皮欠損、乾性角結膜炎、上輪部角結膜炎、糸状角膜炎などが挙げられる。

- 本発明の角結膜障害治療剤は、経口でも、非経口でも投与することができる。

投与剤型としては、点眼剤、眼軟膏、注射剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等が挙げられ、特に点眼剤が好ましい。これらは汎用されている技術を用いて

製剤化することができる。例えば、点眼剤は、塩化ナトリウム、濃グリセリン等の等張化剤、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等の緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン等の防腐剤等を必要に応じて用い、
5 調製することができる。pHは眼科製剤に許容される範囲内にあればよいが、4～8の範囲が好ましい。

眼軟膏は、白色ワセリン、流動パラフィン等の汎用される基剤を用いて調製することができる。錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤は、乳糖、結晶
10 セルロース、デンプン、植物油等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース カルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤、ゼラチン皮膜等の皮膜剤などを必要に応じて
15 加え、調製することができる。

本発明は、5-[4-[[3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2,4-ジオン、N-[(4-メトキシフェノキシ) カルボニル] -N-[[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] メチル] グリシンまたはそれらの塩を治療に有効な量患者に投与することからなる角結膜障害の治療方法の
20 に関する。

投与量は症状、年齢、剤型等によって適宜選択できるが、点眼剤は、0.0001～5% (w/v)、好ましくは0.001～3% (w/v) のものを1日1～数回点眼すればよい。また、経口剤は、通常1日当り0.1～5000mg、
25 好ましくは1～1000mgを1回または数回に分けて投与すればよい。

発明の効果】

後述するように、角膜障害の治療効力試験を実施したところ、本化合物はいず

れも、角膜障害モデルにおいて優れた改善効果を発揮するので、ドライアイ、角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎、点状表層角膜症、角膜上皮欠損、結膜上皮欠損、乾性角結膜炎、上輪部角結膜炎、糸状角膜炎などの角結膜障害の治療剤として有用である。

5 発明を実施するための最良の形態

以下に、本化合物を用いた薬理試験および製剤例の結果を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[薬理試験]

10 角膜障害の治療効力試験

雄性SDラットを用い、Fujiharaらの方法 (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 42 (1):96-100 (2001)) に準じ、角膜障害モデルを作製した。角膜障害モデル作成後、村上らの方法 (あたらしい眼科 21(1):87-90 (2004)) で、角膜障害の改善率を判定した。

15 (実験方法)

雄性SDラットを用い、ネンプタールを投与して全身麻酔を施した後、眼窩外涙腺を摘出し、2ヶ月かけて角膜障害を誘発させた。

つぎに、5-[4-[[3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2,4-ジオン (化合物A) およびN-[(4-メトキシフェノキシ) カルボニル] -N-[[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] メチル] グリシン (化合物B) を以下のように投与した。

化合物A点眼群：

化合物A (0.02%) の生理食塩水溶液を両眼に1日6回、7日間点眼した (一群4匹8眼)。

化合物B点眼群：

化合物B (0.02%) の生理食塩水溶液を両眼に1日6回、7日間点眼した

(一群 4 匹 8 眼)。

コントロール群では、生理食塩水を両眼に 1 日 6 回、7 日間点眼した (一群 4 匹 8 眼)。

- 5 点眼開始 7 日後、角膜の障害部分をフルオレセインにて染色した。角膜の上部、中間部および下部のそれぞれについて、フルオレセインによる染色の程度を下記の基準に従ってスコア判定し、上記各部のスコアの合計の平均値を算出した。

さらに、正常眼についてもスコアの合計の平均値を求めた。

(判定基準)

- 0 : 染色されていない
- 10 1 : 染色が疎であり、各点状の染色部分は離れている
- 2 : 染色が中程度であり、点状の染色部分の一部が隣接している
- 3 : 染色が密であり、各点状の染色部分は隣接している

(結果)

- 15 コントロール群 (生理食塩水) のスコアの合計の平均値を基準 (改善率 : 0 %) にして下記計算式により算出した、化合物 A 点眼群および化合物 B 点眼群の各改善率を表 1 および表 2 に示す。なお、スコアの平均値は各 8 例の平均である。

$$\text{改善率 (\%)} = \{ (\text{コントロール}) - (\text{本化合物}) \} / \text{障害度} \times 100$$

$$\text{障害度} = \{ (\text{コントロール}) - (\text{正常眼}) \}$$

20

表 1

群	スコア合計平均値	改善率 (%)
正常眼	3.3	
コントロール群	5.8	0
化合物 A 点眼群	4.8	40.0

表 2

群	スコア合計平均値	改善率 (%)
正常眼	3.7	
コントロール群	6.3	0
化合物 B 点眼群	5.2	42.3

(考察)

上記のラットを用いた薬理試験の結果（表 1 および表 2）から明らかなように

- 5 、化合物 A および化合物 B はいずれも、角膜障害を顕著に改善する。

[製剤例]

以下に化合物 A、化合物 B を用いた代表的な製剤例を示す。

処方例 1

10 100 ml 中

化合物 A	10 mg
塩化ナトリウム	900 mg
滅菌精製水	適量

- 15 化合物 A の添加量を変えることにより、濃度 0.001% (w/v)、0.03% (w/v)、0.1% (w/v)、0.3% (w/v)、1.0% (w/v)、3.0% (w/v) の点眼剤を調製できる。

処方例 2

100 ml 中

- | | |
|-------------|--------|
| 20 化合物 B | 100 mg |
| 塩化ナトリウム | 800 mg |
| リン酸水素二ナトリウム | 100 mg |
| リン酸二水素ナトリウム | 適量 |

滅菌精製水

適量

- 化合物 B の添加量を変えることにより、濃度 0.01% (w/v)、0.3% (w/v)、0.5% (w/v)、1.5% (w/v)、3% (w/v) の点眼
- 5 剤を調製できる。

処方例 3

- 100 g 中
- | | |
|-----------|--------|
| 化合物 A | 0.3 g |
| 流動パラフィン | 10.0 g |
| 10 白色ワセリン | 適量 |

化合物 A の添加量を変えることにより、濃度 1% (w/w)、3% (w/w) の眼軟膏を調製できる。

処方例 4

- 15 100 g 中
- | | |
|---------|--------|
| 化合物 B | 0.3 g |
| 流動パラフィン | 10.0 g |
| 白色ワセリン | 適量 |

- 20 化合物 B の添加量を変えることにより、濃度 1% (w/w)、3% (w/w) の眼軟膏を調製できる。

産業上の利用分野

- 5 - [4 - [[3 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニ
25 ル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオンおよび N -
[(4 - メトキシフェノキシ) カルボニル] - N - [[4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] フェニル] メチル] グリシンは、いずれも角膜障害に対して優れた改善効果を発揮する。

請求の範囲

1. 5 - [4 - [[3 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル] .メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、N - [(4 - メトキシフェノキシ) カルボニル] - N - [[4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] フェニル] メチル] グリシンまたはそれらの塩を有効成分とする角結膜障害治療剤。
2. 角結膜障害が、ドライアイ、角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎、点状表層角膜症、角膜上皮欠損、結膜上皮欠損、乾性角結膜炎、上輪部角結膜炎または糸状角膜炎である請求項 1 記載の治療剤。
- 10 3. 点眼剤または眼軟膏の剤型にある請求項 1 記載の治療剤。
4. 5 - [4 - [[3 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル] .メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、N - [(4 - メトキシフェノキシ) カルボニル] - N - [[4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] フェニル] メチル] グリシンまたはそれらの塩を患者に治療に有効な量投与することからなる角結膜障害の治療方法。
- 15 5. 角結膜障害が、ドライアイ、角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎、点状表層角膜症、角膜上皮欠損、結膜上皮欠損、乾性角結膜炎、上輪部角結膜炎または糸状角膜炎である請求項 4 記載の治療方法。
6. 投与方法が点眼または眼軟膏の投与である請求項 4 記載の治療方法。
- 20 7. 角結膜障害治療剤の製造のための 5 - [4 - [[3 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル] .メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、N - [(4 - メトキシフェノキシ) カルボニル] - N - [[4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] フェニル] メチル] グリシンまたはそれらの塩の使用。
- 25 8. 角結膜障害が、ドライアイ、角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎、点状表層角膜症、角膜上皮欠損、結膜上皮欠損、乾性角結膜炎、上輪部角結膜炎または糸状角膜炎である請求項 7 記載の使用。

9. 治療剤が点眼剤または眼軟膏の剤型にある請求項7記載の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/016460

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/421, 31/517, 9/06, 9/08, A61P27/02//C07D263/32, 417/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/00-31/80, 9/00-9/08, A61P1/00-43/00, C07D263/00-263/32, 401/00-421/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS), WPI (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-515874 A (Dr. Reddy's Research Foundation), 28 May, 2002 (28.05.02), Claims; examples; page 55, line 27 to page 56, line 11 & WO 97/41097 A2 & AU 9737198 A & ZA 9705866 A & NO 9806055 A & US 5885997 A & CZ 9803850 A3 & EP 958296 A1 & US 5985884 A & BR 9711098 A & US 6114526 A & CN 1275982 A & KR 2000065247 A & MX 9810782 A1 & US 2001/0031759 A1 & US 6372750 B2 & US 2002/0123502 A1 & IL 127296 A & US 6573268 B1 & US 6780992 B2	1-3, 7-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
03 March, 2005 (03.03.05)

Date of mailing of the international search report
22 March, 2005 (22.03.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/016460

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Hisashi HOSOYA, "Tonyobyosei Kakumakusho", The Journal of the Eye, 1996, 13(6), pages 845 to 851, full text	1-3, 7-9
Y	Kazuko KAMEYAMA, "Tonyobyō Gappeisho to shitenō Ganbyōhen", Clinics & drug therapy, 2002, 21(11), pages 1089 to 1092, particularly, page 1090, right column to page 1091, left column	1-3, 7-9
Y	Yasuichiro CHIKAMA, "Hen'ensei Kakumaku Johi Kesson", Ganka, 2001, 43, pages 1625 to 1631, full text	1-3, 7-9
Y	JP 11-130675 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 May, 1999 (18.05.99), Full text & EP 909558 A2 & CA 2246224 A & CN 1215591 A & KR 99023971 A	1-3, 7-9
Y	JP 3-72227 B2 (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 18 November, 1991 (18.11.91), Full text & JP 63-57588 A & US 5447946 A	1-3, 7-9
Y	JP 8-231549 A (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 10 September, 1996 (10.09.96), Full text & EP 719556 A2	1-3, 7-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/016460

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4-6

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 4 to 6 pertain to methods for treatment of the human body by therapy. (Article 17(2)(a)(i) of the PCT, Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Of the inventions disclosed in claims 1-3 and 7-9, those in which the active ingredient is 5-[4-[[3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-2-quinazolinyl]methoxy]-phenylmethyl]thiazolidine-2,4-dione or a salt thereof.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/016460

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

With respect to claims 1-3 and 7-9

The subject matters of claims 1-3 and 7-9 are considered to involve the following two inventions a) and b).

a) A therapeutic agent for keratoconjunctiva disorders which contains 5-[4-[(3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-2-quinazolinyl)methoxy]phenyl-methyl]thiazolidine-2,4-dione or a salt thereof as an active ingredient.

b) A therapeutic agent for keratoconjunctiva disorders which contains N-[(4-methoxyphenoxy)carbonyl]-N-[[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]phenyl)methyl]glycine or a salt thereof as an active ingredient.

These two therapeutic agents for keratoconjunctiva disorders each contains a known compound as the active ingredient (see, for example, JP 2002-515874 A and JP 2003-509503 A), and these compounds differ considerably in chemical structure. There are many known documents concerning treatments for the disease called keratoconjunctiva disorders (for example, Hisashi HOSOYA, *Atarashii Ganka*, 1996, 13(6), pp.845-851 and Kazuko KAMEYAMA, *Rinsho to Yakubutsu Chiryo*, 2002, 21(11), pp.1089-1092). In view of this, either of the active ingredients alone or the disease alone to which the active ingredients are applied is not considered to be a special technical feature. It is considered that judgment should be made as to whether a combination of both is a special technical feature.

Therefore, claims 1-3 and 7-9 involve two inventions, a) and b), which are not so linked as to form a single general inventive concept.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/421, 31/517, 9/06, 9/08, A61P27/02 // C07D263/32, 417/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/00-31/80, 9/00-9/08, A61P1/00-43/00, C07D263/00-263/32, 401/00-421/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS), WPI (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2002-515874 A (トクター・レディーズ・リサーチ・ファウンデーション) 2002.05.28, 請求の範囲, 実施例, 第55頁27行-第56頁11行, & WO 97/41097 A2 & AU 9737198 A & ZA 9705866 A & NO 9806055 A & US 5885997 A & CZ 9803850 A3 & EP 958296 A1 & US 5985884 A & BR 9711098 A & US 6114526 A & CN 1275982 A & KR 2000065247 A & MX 9810782 A1 & US 2001/0031759 A1 & US 6372750 B2 & US 2002/0123502 A1 & IL 127296 A & US 6573268 B1 & US 6780992 B2	1-3, 7-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.03.2005

国際調査報告の発送日

22.3.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒木 英 則

4C

9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	細谷 比左志, 糖尿病性角膜症, あたらしい眼科, 1996, 13(6), pp. 845-851, 全文参照	1-3, 7-9
Y	亀山 和子, 糖尿病合併症としての眼病変, 臨床と薬物治療, 2002, 21(11), pp. 1089-1092, 特に1090頁右欄-1091頁左欄	1-3, 7-9
Y	近間 泰一郎, 遷延性角膜上皮欠損, 眼科, 2001, 43, pp. 1625-1631, 全文参照	1-3, 7-9
Y	JP 11-130675 A(参天製薬株式会社) 1999.05.18, 全文参照, & EP 909558 A2 & CA 2246224 A & CN 1215591 A & KR 99023971 A	1-3, 7-9
Y	JP 3-72227 B2(株式会社 三和化学研究所) 1991.11.18, 全文参照, & JP 63-57588 A & US 5447946 A	1-3, 7-9
Y	JP 8-231549 A(株式会社三和化学研究所) 1996.09.10, 全文参照, & EP 719556 A2	1-3, 7-9

第三欄の続き**請求の範囲1-3, 7-9について**

請求の範囲1-3及び7-9に係る発明は、以下のa) 及びb) の2つの発明からなるものと認められる。

a) 5-[4-[[3-メチル-4-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオンまたはその塩を有効成分とする角結膜障害治療剤

b) N-[(4-メトキシフェノキシ) カルボニル] -N-[[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] メチル] グリシンまたはその塩を有効成分とする角結膜障害治療剤

ここで、いずれの角結膜障害治療剤も公知の化合物を有効成分とするものであつて（例えばJP 2002-515874 AやJP 2003-509503 Aを参照のこと。）、その化学構造が大きく異なるものであり、また、角結膜障害という疾患の治療という点についても多数の公知文献が存在している（例えば、細谷 比左志，あたらしい眼科，1996，13(6)，pp. 845-851や亀山 和子，臨床と薬物治療，2002，21(11)，pp. 1089-1092を参照のこと。）。してみれば、有効成分あるいは適応疾患のみをもって特別の技術的特徴とすることはできず、両者を組み合わせたものによりこれを判断すべきものと認められる。

よって、請求の範囲1-3及び7-9には、単一の一般的発明概念を形成するように連関していない、以下のa) 及びb) の2つの発明が記載されている。

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 4-6 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 4-6 に係る発明は、治療による人体の処置方法にあたる。
(PCT 17条(2)(a)(i)、PCT 規則39.1(iv))
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT 規則6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

別紙参照のこと。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 1-3, 7-9に係る発明のうち、有効成分が5-[4-[[3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオンまたはその塩であるもの。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。